

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
25 septembre 2003 (25.09.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 03/077888 A2

(51) Classification internationale des brevets⁷ : A61K 9/20, 9/50

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR03/00827

(22) Date de dépôt international : 14 mars 2003 (14.03.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
02/03336 18 mars 2002 (18.03.2002) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
FLAMEL TECHNOLOGIES [FR/FR]; 33 avenue du
Docteur Georges Lévy, F-69200 Venissieux (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : JORDA,
Rafaël [FR/FR]; 9 avenue du Rouquet, F-33700 Merignac
(FR). AUTANT, Pierre [FR/FR]; 12 rue Pourcheroux,
F-03600 Commentry (FR).

(74) Mandataire : CABINET PLASSERAUD; 84 rue d'Am-
sterdam, F-75440 Paris Cedex 09 (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: COMPRESSED TABLETS COMPRISING MICROCAPSULES WITH MODIFIED RELEASE

(54) Titre : COMPRIMES A BASE DE MICROCAPSULES A LIBERATION MODIFIEE

(57) Abstract: The aim of the invention is to provide a multi(micro)particulate compressed tablet which comprises a non-mechanically-deformable active principle core (crystal, granule) and which allows the prolonged *in vivo* release of said active principle, without the release profile being modified by the compression (microparticles not specifically formulated for the compression). Said aim is achieved with the inventive compressed tablet comprising reservoir-type microcapsules with prolonged release of the active principle. According to the invention, each of said microcapsules is formed by a non-deformable core comprising the active principle and covered by at least one coating film which controls the prolonged *in vivo* release of the active principle. Moreover, each microcapsule has a particle size distribution of between 50 and 1,000 μm and comprises at least one outer overcoating envelope which is based on at least one deformable organic component having a melting temperature of between 40 °C and 120 °C (polyethylene glycol). The invention also relates to the overcoated microcapsules which are resistant to compression.

(57) Abrégé : Le but de l'invention est de proposer un comprimé multi(micro)particulaire, comprenant un c ur de principe actif PA mécaniquement non déformable (cristal, granule), permettant la libération prolongée *in vivo* de ce PA, sans modification du profil de libération par la compression (microparticules non spécifiquement formulées pour la compression). Ce but est atteint par le comprimé selon l'invention, à base de microcapsules réservoir, à libération prolongée du PA, et : " formées chacune par un c ur non déformable comprenant du PA et recouvert par au moins une pellicule d'enrobage contrôlant la libération prolongée *in vivo* du PA, " possédant une granulométrie comprise entre 50 et 1 000 μm " et comprenant au moins une enveloppe externe de surenrobage à base d'au moins un constituant organique déformable présentant une température de fusion comprise entre 40°C et 120°C (polyéthylèneglycol). Les microcapsules surenrobées résistantes à la compression sont également visées en tant que telles par l'invention.

WO 03/077888 A2

COMPRIMES A BASE DE MICROCAPSULES A LIBERATION MODIFIEE

Le domaine de la présente invention est celui des comprimés multi(micro)particulaires, de préférence orodispersibles, permettant la mise en œuvre de principes actifs (PA) de préférence fortement dosés.

- En particulier, la présente invention concerne des comprimés, de préférence orodispersibles, à base de microcapsules de type réservoir, permettant la libération prolongée in vivo d'au moins un principe actif médicamenteux et/ou nutritionnel (PA), ces microcapsules constitutives des comprimés étant du type de celles
- 10 • formées par des cœurs durs de PA recouverts chacun par au moins une pellicule d'enrobage contrôlant la libération prolongée in vivo du PA,
 - et possédant une granulométrie comprise entre 50 et 1 000 microns, de préférence entre 100 et 750 microns, et, plus préférentiellement encore, entre 200 et 500 microns, et, d'autre part, un surenrobage spécifique.

- 15 L'invention vise également ces microcapsules constitutives des comprimés à libération prolongée de préférence, rapidement orodispersibles et fortement dosés en principe actif.

Les systèmes multiparticulaires à libération prolongée pour l'administration d'un médicament sont bien connus.

- 20 En particulier, la demande de brevet français FR-A-2 725 623 (FLAMEL-TECHNOLOGIES) a pour objet un système galénique multimicroparticulaire à libération prolongée de PA. Ce système est constitué de microcapsules destinées à l'administration per os, de façon prolongée d'au moins un principe actif (à l'exclusion de l'acide acétylsalicylique). Ces microcapsules sont formées par un cœur de principe
- 25 actif, revêtu d'un enrobage à base par exemple d'éthylcellulose, de polyvinylpyrrolidone, d'huile de ricin et de stéarate de magnésium. Ces microcapsules sont tout à fait performantes au regard de la libération prolongée du PA in vivo.

- Cependant, même si cet enrobage exerce parfaitement sa fonction de libération prolongée, il reste néanmoins perfectible en ce qui concerne l'aptitude à la compression de telles microcapsules. En effet, les excipients mis en œuvre dans cet enrobage contrôlant la libération prolongée du PA, supportent mal les contraintes mécaniques imposées lors de la compression. Il en résulte une altération dudit enrobage et par suite une perturbation de sa fonction de contrôle de la libération prolongée du PA.

- Il en est ainsi dans l'invention objet du brevet européen EP-B-0 548 356 modifié
- 35 en cours d'opposition et couvrant un comprimé multiparticulaire à délitement rapide comprenant une substance active sous forme de microcristaux ou de microgranules pourvus d'un enrobage assurant par exemple le masquage du goût et un mélange

d'excipients, qui est exempt d'agents effervescents, d'acides organiques et d'agents développant une viscosité élevée au contact de l'eau, ledit mélange d'excipients comportant un ou plusieurs agents désintégrants du type carboxyméthylcellulose ou polyvinylpyrrolidone réticulée insoluble et un ou plusieurs agents gonflants ou solubles, ledit agent gonflant étant du type amidon, amidon modifié ou cellulose microcristalline, ledit comprimé se désagrégeant en l'absence de toute action de mastication en moins de 60 secondes lorsqu'il est placé dans la bouche, fournissant avec la salive présente une suspension aisée à avaler.

Le brevet US-A-5,464,632 correspondant à l'EP-B-0 548 356, vise un comprimé rapidement désintégré dans la cavité buccale sans utilisation d'eau, ce comprimé :

- comprenant une substance active et un mélange d'excipients non effervescents
- et permettant d'obtenir une influence réduite sur le pH dans le tractus digestif ainsi qu'une influence réduite de la viscosité,

cette substance active étant multiparticulaire sous la forme de microcristaux enrobés ou de microgranules enrobés,

ledit mélange d'excipients comportant un agent désintégrant et un agent gonflant qui sont responsables de la désintégration du comprimé avec la salive présente dans la bouche, pour obtenir en moins de 60 secondes une suspension facile à avaler.

Les comprimés orodispersibles selon ces brevets n'offrent pas toutes les garanties souhaitables en ce qui concerne la préservation des fonctions de libération prolongée du PA et/ou de masquage de goût, lors de la compression.

Ce problème de comprimabilité de microparticules de PA enrobées est bien connu dans l'art antérieur. Il est évoqué notamment dans : "International Journal of Pharmaceutics, No 143, 13-23 (1996)", ainsi que dans la demande internationale PCT WO-99/26608. Il est précisé dans ces documents que la compression de granules enrobés modifie la structure du film d'enrobage par l'apparition de fissures ou par rupture, ce qui conduit à la perte partielle ou totale des propriétés du film d'enrobage. En particulier, la fissuration modifie irréversiblement le profil de libération du ou des principes actifs qu'ils contiennent.

L'invention décrite dans cette demande antérieure WO-99/26608, propose de remédier à ce problème en fournissant des sphéroïdes compressibles contenant un ou plusieurs principes actifs à l'exception de la tiagabine, directement compressibles sans l'ajout d'une partie substantielle d'une substance auxiliaire, à savoir moins de 5% en poids, de préférence moins de 1% en poids.

Ces sphéroïdes comprennent un noyau enrobé par une couche d'enrobage. Le noyau et/ou la couche d'enrobage contien(nen)t au moins un principe actif et au moins un

excipient thermoplastique de consistance pâteuse à semi-solide à température de 20°C, et de température de fusion comprise entre 25 et 100°C.

Cet ensemble contenant le(s) principe(s) actif(s) est pelliculé avec un film flexible déformable à base d'un matériau polymère de température de transition vitreuse inférieure à 30°C et qui assure soit la protection soit le masquage du goût, soit la libération modifiée et contrôlée du ou des principes actifs.

Dans l'exemple 2 du WO-A-99/26608, sont préparés des sphéroïdes comportant :

- un noyau neutre en sucre ;
- une couche déformable de principe actif (codéine) assemblé avec un polyéthylène glycol : PEG 6000, de la cire, un tensioactif : TWEEN® 80 du dl- α -tocophérol, et du talc ;
- un enrobage déformable à base d'un film gonflant perméable à base de polyacrylate (eudragit® NE 30 D) et un polyéthylène glycol : PEG 6000, l'eudragit® NE 30 D étant un ester neutre d'acide polyacrylique ou polyméthacrylique ;
- une couche externe déformable comprenant de l'OPADRY® II (combinaison de polymères et de polysaccharides) et du polyéthylène glycol:PEG 6000.

Ces sphéroïdes sont spécifiquement conçus avec plusieurs couches molles, ce qui les destine plus précisément à l'obtention de comprimés dispersibles en solution, à l'exclusion des comprimés orodispersibles du type de ceux définis dans l'EP-B-0 548 356.

De plus, la couche externe a pour but de fabriquer des comprimés sans l'addition de substances auxiliaires et a pour rôle d'assurer la cohésion des sphéroïdes entre-eux, d'assurer la dureté du comprimé et de permettre sa désagrégation lorsqu'il est plongé en solution

Ces sphéroïdes ne contiennent in fine que 8,2 % en poids de PA : codéine. Ces sphéroïdes peuvent être transformés en comprimés de dureté égale à 20 N.

En outre, il y a lieu de relever que les taux de principe actif dans les sphéroïdes selon le WO-A-99/22608 sont extrêmement limités. Cela constitue un handicap majeur au regard de l'observance (respect de la posologie) pour les patients, lorsque que les PA concernés doivent être fortement dosés dans le comprimé obtenu à partir de ces sphéroïdes. En effet, pour atteindre la dose prescrite par comprimé avec de faible taux de charge en PA, il est alors nécessaire de réaliser un comprimé extrêmement volumineux, donc difficile à avaler, surtout pour les patients âgés et/ou affaiblis. Dans de telles conditions, le succès des traitements est des plus aléatoires.

Enfin, l'obtention de comprimés sans altération de la dissolution ou minimisant l'altération de la dissolution des sphéroïdes nécessite une formulation spécifique desdits sphéroïdes et de leur enrobage et n'est pas envisageable à partir de microcapsules ne présentant pas, de façon intrinsèque, les caractéristiques de flexibilité
5 requises.

Il ressort de cette revue de l'état de la technique qu'il est difficile de trouver un compromis technique garantissant à la fois la stabilité du profil de libération du PA entre la forme "microcapsules comprimées" et la forme "microcapsules non-comprimées" et le maintien des propriétés mécaniques des microcapsules permettant
10 leur comprimabilité. Dans les solutions déjà proposées, on bâtit des microcapsules possédant plusieurs couches déformables. Ceci entraîne des difficultés de mise au point du profil de libération et l'obtention de produits très dilués en actif et donc à faible teneur en PA.

En outre, contrairement à ce qui est connu, il serait souhaitable dans l'approche
15 de la problématique, de ne pas concevoir intégralement un système de microcapsules, mais plutôt une proposition technique simple, adaptable à toute microcapsule ou microsphère.

Dans un tel état de la technique, l'un des objectifs essentiels de la présente invention est de proposer un comprimé multi(micro)particulaire, de préférence
20 orodispersible, comprenant un ou plusieurs principes actifs susceptibles d'être fortement dosés, permettant la libération prolongée in vivo de ce (ou ces) principe(s) actif(s), et dont le profil de libération n'est pas modifié de manière significative par la compression et ceci, sans que les microparticules n'aient été spécifiquement formulées en vue de la compression, pour ce qui concerne la partie contenant le(s) principe(s)
25 actif(s) et l'enrobant assurant le contrôle de la dissolution.

Un autre objectif essentiel de la présente invention est de fournir un comprimé de préférence orodispersible et à base de microcapsules de type réservoir, comportant un cœur de principe actif mécaniquement non déformable (cristaux, granules), permettant la libération prolongée in vivo de ce (ou ces) principe(s) actif(s), et dont le
30 profil de libération n'est pas modifié de manière significative par la compression.

Un autre objectif essentiel de la présente invention est de fournir un comprimé de préférence orodispersible et à base de microcapsules de type réservoir, comportant un cœur de principe actif dur, i.e. mécaniquement non déformable (cristaux, granules), dont le profil de libération n'est pas modifié de manière significative par la
35 compression.

Un autre objectif essentiel de la présente invention est de fournir un comprimé de préférence orodispersible et à base de microcapsules de type réservoir, comportant

un cœur de principe actif mécaniquement non déformable (cristaux, granules), permettant la libération prolongée in vivo de ce (ou ces) principe(s) actif(s), dont le profil de libération n'est pas significativement modifié par la compression, et de dureté convenable, de préférence supérieure à 20 N.

5 Un autre objectif essentiel de la présente invention est de fournir des microcapsules de type réservoir, comprenant au moins un PA, administrable oralement et permettant la libération prolongée du PA in vivo, ces microcapsules comportant par ailleurs un cœur de principe actif mécaniquement non déformable (cristaux, granules), comprisable directement sans modification du profil de libération.

10 Un autre objectif essentiel de la présente invention est de proposer l'utilisation des microcapsules visées dans les objectifs sus-énoncés, pour la préparation de formes pharmaceutiques ou diététiques (de préférence comprimés, par exemple délitables ou orodispersibles).

15 Ces objectifs, parmi d'autres, sont atteints par la présente invention qui procède du principe de dissociation des fonctions de libération contrôlée et de résistance à la compression au sein d'une même microcapsule. En d'autres termes, il est avantageusement proposé, conformément à l'invention, d'utiliser telles quelles comme matières premières, des microcapsules mises au point exclusivement par rapport à un
20 objectif thérapeutique de profil de libération, que l'on enrobe d'une couche protectrice qui va absorber les contraintes mécaniques dues à l'opération de compression. Cette approche permet de répondre aux points suivants :

- possibilité d'obtenir des profils de libération très spécifiques,
- optimisation de la stabilité des microcapsules et maintien de leurs propriétés
25 après compression,
- possibilité d'accès aux principes actifs fortement dosés.

D'où il s'ensuit que la présente invention concerne tout d'abord un comprimé, de préférence orodispersible, à base de microcapsules de type réservoir, permettant la
30 libération prolongée in vivo d'au moins un principe actif médicamenteux et/ou nutritionnel (PA), ces microcapsules constitutives du comprimé étant du type de celles:

- formées chacune par un cœur non déformable comprenant du PA et recouverts par au moins une pellicule d'enrobage contrôlant la libération prolongée in vivo du PA,
- 35 • et possédant une granulométrie comprise entre 50 et 1 000 microns, de préférence entre 100 et 750 microns, et, plus préférentiellement encore, entre 200 et 500 microns,

caractérisé en ce que ces microcapsules comprennent au moins une enveloppe externe de surenrobage à base d'au moins un constituant organique déformable présentant une température de fusion comprise entre 40°C et 120°C, de préférence entre 45°C et 110°C.

5

Sans que cela ne soit limitatif, le nouveau système galénique à libération prolongée formé par ce comprimé de préférence orodispersible, est particulièrement avantageux pour des principes actifs fortement dosés.

10 Avec les microcapsules constitutives du comprimé selon l'invention, les galénistes disposent en particulier d'un outil leur permettant de réaliser un comprimé contenant une dose nycthémérale unique et élevée de PA, et ce pour un grand nombre de PA.

15 En effet, le surenrobage qui constitue l'une des caractéristiques structurelles essentielles des microcapsules mises en œuvre dans le comprimé de l'invention, procure une résistance mécanique lors de la compression, sans pour autant affecter les propriétés de libération prolongée conférées par l'enrobage du cœur de PA desdites microcapsules.

20 La dissociation des fonctions de protection et de contrôle de la libération du PA au sein de couches distinctes des microcapsules est l'une des clés de la stabilité de celles-ci à la compression.

Au sens de l'invention :

25 - le qualificatif "non déformable" ou "dur" renvoie, s'agissant des particules comprenant le ou les PA, à un comportement dans un test spécifique de compression Tc, tel que le pourcentage massique de libération/dissolution est d'au moins 20% supérieur, pour les particules ayant subi le test Tc de compression par rapport au pourcentage massique de libération/dissolution observé pour les mêmes particules n'ayant pas subi le test de compression.

Le test Tc est défini ci-après dans la partie introductive des exemples.

30 - Le terme "orodispersible" désigne la propriété du comprimé de pouvoir se désintégrer dans la bouche rapidement, simplement à l'aide de la salive, pour former une suspension aisément avalable.

35 - Le terme "microcapsules" désigne des particules submillimétriques pelliculées de type réservoir, par opposition aux microsphères de type matriciel. Ces microcapsules peuvent être assimilées à des véhicules permettant le transport et la libération d'un ou plusieurs PA dans la fenêtre d'absorption de l'intestin grêle.

Les microcapsules qui sont obtenues après pelliculage de cœurs durs, sont à priori non déformables (donc non résistantes à la compression). Cette dureté et le caractère de non déformabilité se traduisent dans le test de compression Tc par le fait que la quantité de PA libéré à un temps donné augmente fortement après compression de ces microcapsules (voir introduction des exemples).

Suivant une caractéristique préférée de l'invention, la concentration en constituant organique déformable dans le surenrobage est supérieure ou égale à 10 % en poids, de préférence comprise entre 20 et 100 % en poids.

L'enveloppe externe de surenrobage, propre aux microcapsules mises en œuvre dans le comprimé selon l'invention, tire une partie de son originalité du fait qu'elle résulte d'une sélection judicieuse du constituant déformable parmi les composés organiques présentant une température de fusion comprise entre 40 et 120°C, ces composés étant choisis :

- parmi les polymères et copolymères à base d'alkylènes glycol, les polyéthylènes glycol étant particulièrement préférés, et en particulier les polyéthylènes glycols présentant un poids moléculaire de 6000 à 20 000 D,
- et/ou parmi les corps gras tels que les huiles végétales hydrogénées, les acides gras, les alcools gras, les esters d'acides gras et/ou d'alcool gras, les polyoléfines et les cires minérales, végétales, animales ou synthétiques, les esters d'acides gras comme les di- et triglycérides et leurs mélanges, le béhénate de glycérol ainsi que les huiles hydrogénées, les huiles hydrogénées de ricin, de soja, de coton et de palme étant particulièrement préférées conformément à l'invention.

Le(s)dit(s) constituant(s) organique(s) de surenrobage, dont la température de fusion est avantageusement comprise entre 40 et 120°C peut(peuvent) avantageusement être utilisé(s) seul ou en mélange entre eux, et éventuellement en association :

- ♦ avec une charge minérale telle que de la silice ou du dioxyde de titane par exemple ou organiques comme la cellulose microcristalline par exemple,
- ♦ et/ou avec au moins un lubrifiant tel que le stéarate de magnésium ou le benzoate de sodium par exemple,
- ♦ et/ou avec au moins un polymère hydrophile tel que les dérivés hydrosolubles de la cellulose comme l'hydroxypropylcellulose ou l'hydroxypropylméthylcellulose, et les polymères synthétiques comme la

polyvinylpyrrolidone ou les alcools polyvinyliques (APV) ou les dérivés acryliques et méthacryliques comme les EUDRAGIT® par exemple,

- ♦ et/ou un tensio-actif comme les esters de sorbitan® polyoxyéthylènes par exemple.

5

Ce surenrobage plastiquement déformable est avantageux à plusieurs titres.

Tout d'abord, il s'agit préférablement d'un excipient ou d'un mélange d'excipients pharmaceutique(s) classique(s).

Le surenrobage selon l'invention a également comme avantage de prémunir
10 contre toute irritation des muqueuses et d'être réalisable de manière simple et économique.

Les microcapsules mises en œuvre dans le comprimé de l'invention, sont d'autant plus intéressantes qu'elles sont parfaitement tolérées par l'organisme, notamment au niveau gastrique et qu'elles peuvent être préparées par des méthodes
15 classiques de l'industrie pharmaceutique.

Suivant une caractéristique préférée de l'invention, l'enveloppe externe de surenrobage représente de 5 à 50 %, de préférence de 10 à 30 %, et plus préférentiellement encore de l'ordre de 20 % en poids sur sec de la masse totale des microcapsules.

20 Selon une caractéristique préférée de l'invention, les particules de PA sont choisies parmi les cœurs durs de PA mécaniquement non déformables, ces cœurs étant de préférence sélectionnés dans le groupe comprenant les cristaux ou les granules.

S'agissant de la composition qualitative et quantitative de la pellicule
25 d'enrobage, elle peut notamment être la suivante :

- 1 - au moins un polymère filmogène (P1) insoluble dans les liquides du tractus, présent à raison de 50 à 90, de préférence 50 à 80 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et constitué par au moins un dérivé non hydrosoluble de la cellulose, l'éthylcellulose et/ou
30 l'acétate de cellulose étant particulièrement préférés ;
- 2 - au moins un polymère azoté (P2) présent à raison de 2 à 25, de préférence 5 à 15 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et constitué par au moins un polyacrylamide et/ou un poly-N-vinylamide et/ou un poly-N-vinyl-lactame, le polyacrylamide et/ou la
35 polyvinylpyrrolidone étant particulièrement préférés ;
- 3 - au moins un plastifiant présent à raison de 2 à 20, de préférence de 4 à 15 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage

et constitué par au moins l'un des composés suivants : les esters du glycérol, les phtalates, les citrates, les sébaçates, les esters de l'alcool cétylique, l'huile de ricin, l'acide salicylique et la cutine, l'huile de ricin étant particulièrement préférée;

- 5 4 - au moins un agent tensio-actif et/ou lubrifiant, présent à raison de 2 à 20, de préférence de 4 à 15 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et choisi parmi les tensio-actifs anioniques, de préférence les sels alcalins ou alcalinoterreux des acides gras, l'acide stéarique et/ou oléique étant préférés, et/ou parmi les tensio-actifs non
10 ioniques, de préférence les esters de sorbitan polyoxyéthylénés et/ou les dérivés de l'huile de ricin polyoxyéthylénés, et/ou parmi les agents lubrifiants comme les stéarates, de préférence de calcium, de magnésium, d'aluminium ou de zinc, ou comme le stéaryl fumarate, de préférence de sodium, et/ou le béhénate de glycérol ; ledit agent pouvant comprendre un
15 seul ou un mélange des susdits produits.

En pratique, la composition de la pellicule d'enrobage des microcapsules pourrait comprendre par exemple de 60 à 80 % d'éthylcellulose, de 5 à 10 % de polyvinylpyrrolidone, de 5 à 10 % d'huile de ricin et 2 à 8 % de stéarate de magnésium.

- 20 Pour plus de détails sur cet enrobage de contrôle de la libération prolongée du PA, on se reportera au FR-A-2 725 623 dont le contenu est intégralement inclus dans le présent exposé.

- Il est cependant à noter que l'invention peut être avantageusement mise en œuvre à partir de microcapsules de compositions très diverses et en particulier avec des
25 microcapsules n'ayant pas été spécifiquement formulées en vue de leur compression, par exemple sous forme de comprimés orodispersibles.

Selon un mode préféré de réalisation de l'invention, les microcapsules ont la composition pondérale suivante (% en poids sur sec):

- particules à base de PA : de 50 à 80 ; de préférence de 55 à 65,
- 30 - pellicule d'enrobage : de 10 à 30 ; de préférence de 15 à 25,
- enveloppe de surenrobage : de 10 à 30 ; de préférence de 15 à 25.

- Selon une variante avantageuse de l'invention, les microcapsules surenrobées peuvent comprendre une quantité de PA ≥ 50 % en poids sur sec par rapport à leur
35 masse totale.

Grâce à de tels taux de charge en principe actif, il est possible d'envisager la réalisation de comprimés de taille convenable, facile à avaler et comprenant dans chaque unité la

haute dose journalière de PA requise pour le patient. Cela facilite grandement le respect par le patient de la posologie et donc le succès du traitement.

La caractéristique de comprimabilité des microcapsules surenrobées selon
5 l'invention est d'autant plus intéressante qu'elle permet d'accéder à des comprimés cohésifs et non friables, ayant par exemple une dureté $D \geq 20$ N.

Les PA utilisés pour la préparation des comprimés selon l'invention peuvent être choisis de façon non limitative, parmi au moins une des grandes variétés de
10 substances actives suivantes : antiulcéreux, antidiabétiques, anticoagulants, antithrombiques, hypolipémiants, antiarythmiques, vasodilatateurs, antiangineux, antihypertenseurs, vasoprotecteurs, promoteurs de fécondité, inducteurs et inhibiteurs du travail utérin, contraceptifs, antibiotiques, antifongiques, antiviraux, anticancéreux, anti inflammatoires, analgésiques, antiépileptiques, antiparkinsoniens, neuroleptiques,
15 hypnotiques, anxiolytiques, psychostimulants, antimigraigneux, antidépresseurs, antitussifs, antihistaminiques ou antiallergiques.

Parmi les PA médicamenteux préférés selon l'invention, on peut citer : pentoxifylline, prazosine, acyclovir, nifedipine, diltiazem, naproxen, ibuprofen,
20 flurbiprofen, ketoprofen, fenoprofen, indométhacine, diclofenac, fentiazac, oestradiol valérate, métoprolol, sulpiride, captopril, cimetidine, zidovudine, nicardipine, terfenadine, atenolol, salbutamol, carbamazépine, ranitidine, énalapril, simvastatine, fluoxétine, alprazolam, famotidine, ganciclovir, famciclovir, spironolactone, 5-asa, quinidine, périndopril, morphine, pentazocine, paracétamol, oméprazole,
25 métoclopramide, aspirine, metformine et leurs mélanges.

Les principes actifs également concernés par l'invention, peuvent être sélectionnés parmi les suppléments nutritionnels et/ou diététiques ou leurs mélanges, comme par exemple les vitamines, les acides aminés, les anti-oxydants, les oligo-éléments ou leurs mélanges.

30

De façon générale, le surenrobage déformable mécaniquement, conduisant aux microcapsules mises en œuvre dans le comprimé selon l'invention, est réalisé par des techniques classiques comme par exemple la pulvérisation des constituants du surenrobage en solution, en suspension, en émulsion ou à l'état fondu dans des
35 appareils de pelliculage tels que des lits d'air fluidisé ou des turbines de pelliculage, ou par exemple par mélange à chaud des microparticules avec les constituants du surenrobage pris sous forme pulvérulente, dans des appareils adaptés comme des

sphéroniseurs, ou des malaxeurs, ou par exemple par des techniques de coacervation et/ou de séparation de phases. Certaines de ces techniques sont résumées dans l'article de C. DUVERNEY et J. P. BENOIT dans "L'actualité chimique", décembre 1986.

5 Les microcapsules surenrobées constitutives du comprimé selon l'invention sont porteuses des caractéristiques techniques permettant d'accéder au maintien des profils de libération, après compression, et ce même pour des PA fortement dosés. Elles forment donc en elles-mêmes un objet de la présente invention. Ces microcapsules surenrobées sont telles que définies ci-dessus en référence à la description du
10 comprimé.

Les microcapsules surenrobées selon l'invention, obtenues après enrobage de microparticules dures et non déformables telles que définies dans la partie introductive des exemples, sont parfaitement résistantes à la compression. Cette résistance ressort du
15 test de compression Tc effectué sur ce type de microcapsules surenrobées où il apparaît clairement que la quantité de PA libéré à un temps donné n'évolue pas après compression de ces microcapsules.

Un autre objet de l'invention est l'utilisation des microcapsules surenrobées
20 telles que définies ci-dessus pour la préparation de formes pharmaceutiques ou diététiques, de préférence sous forme de comprimés avantageusement délitables dans la bouche (orodispersibles), de comprimés pelliculés, de comprimés dispersibles ou de comprimés effervescents.

25 Avantageusement, les comprimés orodispersibles selon l'invention ont ceci de particulier, qu'ils ne comprennent à titre d'excipient opérationnel dans le délitement rapide du comprimé dans la bouche, qu'un agent désintégrant à l'exclusion de tout agent gonflant.

30 De tels comprimés sont administrables par voie orale, de préférence par dose journalière unique.

Il est à noter qu'il peut être intéressant de mélanger dans un même comprimé, au moins deux types différents de PA dont l'un au moins est présent sous forme de microcapsules surenrobées selon l'invention.

35 Les différences peuvent porter sur la nature du principe actif et/ou sur le profil de libération défini par l'enrobage.

L'invention sera mieux expliquée par les exemples ci-après, donnés uniquement à titre d'illustration et permettant de bien comprendre l'invention et de faire ressortir ses variantes de réalisation, ainsi que ses différents avantages.

5

EXEMPLES

Les exemples suivants sont destinés à illustrer l'invention de façon non limitative.

- 10 **Le test de dissolution Tc** utilisé pour caractériser les comprimés selon l'invention par rapport à des comprimés témoins, est défini ci-après.

- Les microcapsules à libération prolongée (LP), surenrobées selon l'invention ou non, sont mélangées avec 70% m/m d'un agent désintégrant (crospovidone®) puis le mélange est mis sous forme de comprimés avec une presse manuelle, en appliquant des
- 15 forces de compression croissantes. La pression transmise au produit par l'intermédiaire du poinçon est réglée au moyen d'un vérin pneumatique permettant d'ajuster précisément la force de compression. Les poinçons utilisés sont plats, à bords chanfreinés et d'un diamètre compris entre 5 et 20 mm, selon la pression à transmettre à la poudre. Chaque mélange est ainsi soumis à des pressions allant de 6 à 150 MPa. Le
- 20 profil de dissolution des comprimés fabriqués est contrôlé (appareil Pharmacopée Européenne) et l'on compare l'évolution du taux de principe actif libéré après 1 heure de dissolution, en fonction de la pression appliquée lors de la compression, pour les microcapsules LP non surenrobées et surenrobées selon l'invention. A noter que la présence de crospovidone® dans le mélange permet d'éviter l'aggrégation des
- 25 microcapsules entre elles pendant la compression, ce qui aurait pour conséquence une altération parasite du profil de dissolution.

- Les exemples 1 et 2 permettent de démontrer que les microcapsules utilisables dans le cadre de l'invention ne résistent pas à la compression, lorsqu'elles ne sont pas
- 30 préalablement soumises au surenrobage selon l'invention.

- Dans les exemples 3 à 19, des microcapsules à libération prolongée (LP), non intrinsèquement résistantes à la compression, sont préparées, puis mises sous forme de comprimés, essentiellement de type orodispersible, mais également sous forme de
- 35 comprimés à avaler, en l'absence ou en présence d'un surenrobage selon l'invention. Afin de mettre en évidence la similitude ou l'altération des profils de dissolution, on utilise la méthode de comparaison décrite dans *SUPAC-MR, CMC 8, septembre 1997*.

Il s'agit d'une méthode de calcul des moindres carrés, qui conduit à l'expression d'un facteur de similitude f_2 , qui permet de mettre en évidence l'identité des profils entre la référence et le produit testé, lorsque la valeur de f_2 est supérieure à 50, ou leur différence lorsque le facteur f_2 est inférieur à 50.

- 5 Les exemples 3 à 19 démontrent que des particules non intrinsèquement résistantes à la compression peuvent être mises sous forme de comprimés lorsqu'elles sont préalablement surenrobées selon l'invention.

Description des figures :

10

- La Figure 1 présente l'évolution de la dissolution (taux de libération du PA après 1 heure de dissolution) en fonction de la pression exercée sur des microcapsules LP non surenrobées selon l'invention (exemple 1).

15

- La Figure 2 présente l'évolution de la dissolution en fonction de la pression exercée sur des microcapsules LP préalablement surenrobées selon l'invention (exemple 2).

- Les Figures 3 à 7 présentent les profils de dissolution des microcapsules LP et des comprimés en décollant, en présence et en l'absence du surenrobage selon l'invention :

20

- Figure 3 : comprimés orodispersibles à base de microcapsules de chlorhydrate de metformine à libération prolongée " lente "

—○— microcapsules (exemple 3)

—●— comprimé de microcapsules non surenrobées (exemple 4)

---○--- comprimé de microcapsules surenrobées (exemple 5)

25

- Figure 4 : comprimés orodispersibles à base de microcapsules de chlorhydrate de metformine à libération prolongée " rapide "

—○— microcapsules (exemple 6)

—●— comprimé de microcapsules non surenrobées (exemple 7)

---○--- comprimé de microcapsules surenrobées (exemple 8)

30

---◇--- comprimé de microcapsules surenrobées (exemple 9)

---△--- comprimé de microcapsules surenrobées (exemple 10)

- Figure 5 : comprimés orodispersibles à base de microcapsules d'aspirine à libération prolongée

35

—○— microcapsules (exemple 11)

—●— comprimé de microcapsules non surenrobées (exemple 12)

---○--- comprimé de microcapsules surenrobées (exemple 13)

- Figure 6 : comprimés à avaler à base de microcapsules de chlorhydrate de metformine à libération prolongée.
 - microcapsules (exemple 6)
 - comprimé de microcapsules non surenrobées (exemple 14)
 - 5 ---○--- comprimé de microcapsules surenrobées (exemple 15)

- Figure 7 : comprimés orodispersibles à base de microcapsules d'aciclovir à libération prolongée
 - microcapsules (exemple 16)
 - 10 —●— comprimé de microcapsules non surenrobées (exemple 17)
 - comprimé de microcapsules surenrobées (exemple 18)

Exemple 1

- 15 Des granulés d'aciclovir sont préparés par granulation humide en présence de 3% de povidone® K30. Les grains sont calibrés puis séché en lit d'air fluidisé. 4500 g de granulés secs d'aciclovir, de fraction granulométrique comprise entre 200 et 500 µm, sont pelliculés par une composition selon le brevet FR-A-2 725 623, permettant la libération prolongée du principe actif, constituée d'un mélange éthylcellulose/ stéarate
- 20 de magnésium/ huile de ricin/ PVP : 73,1/9,86/7,90/7,90, en solution dans un mélange acétone/alcool isopropylique : 60/40.
- 30% m/m de ces microcapsules LP sont mélangées avec 70% m/m de crospovidone® (Kollidon® CL). Le mélange est comprimé dans une presse manuelle équipée d'une matrice de diamètre 10,5 mm, puis 6,5 mm au moyen d'un vérin développant une force
- 25 réglable comprise entre 1500 et 4500 N. De cette façon les comprimés réalisés subissent une pression comprise entre 18 et 150 MPa. Afin de préserver la continuité de la contrainte lors du changement de matrice, la masse du comprimé est maintenue proportionnelle au carré du diamètre de la matrice.
- 30 Des comprimés sont fabriqués à différentes pressions. Ces différents comprimés sont soumis au test de dissolution et l'on observe l'évolution du taux de dissolution après 1heure, en fonction de la pression appliquée lors de la compression. (Essai de dissolution : Pharm. Eur., agitateur à palette, vitesse 100tr/min, dans 1000 ml de tampon pH=6,8)ww
- 35 Les résultats enregistrés sont présentés dans le tableau ci-dessous.

TABLEAU 1

Pression appliquée (Mpa)	% dissolution après 1 h
0	11,9
18,0	25,7
24,4	29,5
32,6	28,5
40,8	32,5
46,9	44,2
49,0	41,1
57,1	41,6
63,9	54,5
85,2	50,7
106,5	57,2
127,8	58,9
149,1	60,0

On constate que le taux de dissolution augmente lorsque la pression de compression augmente, ce qui démontre la mauvaise résistance à la compression de telles

5 microcapsules.

La Figure 1 annexée montre le profil de dissolution obtenu.

Exemple 2 :

200 g des particules enrobées LP décrites à l'exemple 1 sont surenrobées par
 10 pelliculage en lit d'air fluidisé par un mélange composé de 25 g d'huile de ricin
 hydrogénée (Cutina ®HR) et de 25 g de polyvinylpyrrolidone (Plasdone ® K29-320),
 en solution dans 300 g d'alcool isopropylique. Les paramètres du pelliculage sont les
 suivants :

	appareil :	Niro Combi-Coata @CC1
15	température de la solution de pelliculage :	70°C
	débit d'air de fluidisation :	15 m ³ /h
	température du produit :	38 °C
	pression de pulvérisation :	0,7 bar
	température de l'air de pulvérisation :	70°C
20	débit de solution pulvérisée :	3 g/min

Comme dans l'exemple 1, ces particules LP surenrobées sont mélangées avec 70% m/m de crospondone®, puis comprimées à différentes pressions.

Les résultats enregistrés sont présentés dans le tableau ci-dessous.

5

TABLEAU 2

Pression appliquée (Mpa)	% dissolution après 1 h
0	11,9
46,8	9,3
63,9	7,7
85,2	9,7
106,5	9,3
127,8	11,2
149,1	11,2

La Figure 2 annexée montre le profil de dissolution obtenu.

On constate que le taux de dissolution n'augmente pas lorsque la pression de compression augmente, ce qui démontre que des microcapsules non intrinsèquement résistantes à la compression (voir exemple 1), le deviennent résistantes lorsqu'elles ont été surenrobées selon l'invention.

Exemple 3 :

Fabrication de microcapsules LP ne présentant pas de façon intrinsèque une bonne résistance à la compression. Ces particules présentent un cœur sous la forme d'un monocristal dur et cassant.

1000 g de cristaux de chlorhydrate de metformine, d'une granulométrie comprise entre 200 et 500 microns, sont pelliculés par une composition selon le brevet FR-A-2 725 623, permettant la libération prolongée du principe actif, constituée d'un mélange de 398,46 g d'éthylcellulose (Ethocel®7 premium), de 43,08 g de polyvinylpyrrolidone (Plasdone® K29-32) de 43,08 g d'huile de ricin et de 53,85 g de stéarate de magnésium, mis en suspension dans un mélange de 3717 g d'acétone et de 2476 g d'alcool isopropylique.

25

L'enrobage est réalisé en lit d'air fluidisé dans les conditions suivantes :

appareil :	Aeromatic® MP1
température de la solution de pelliculage :	température ambiante
débit d'air de fluidisation :	65 m ³ /h

température du produit : 40 °C
 pression de pulvérisation : 2,3 bars
 température de l'air de pulvérisation : température ambiante
 débit de solution pulvérisée : 30 g/min

5

Le profil de dissolution, déterminé par la méthode de la Pharmacopée européenne, agitateur à palette, à 100 tours par minute, dans 1000 ml d'un tampon pH 6,8 est le suivant :

TABLEAU 3

temps (h)	dissolution (%)
0	0
3	41,8
9	81,5
15	93,7
22	98,4

10

La Figure 3 annexée montre le profil obtenu.

Exemple 4 :

Exemple négatif démontrant la modification du profil de dissolution par l'effet de la compression, en l'absence du surenrobage selon l'invention.

15

Les particules enrobées LP de l'exemple 3 sont mises sous forme de comprimés orodispersibles avec une presse alternative Korsch équipée d'un poinçon plat de diamètre 18 mm, par mélange avec les excipients décrits ci-dessous, puis compression directe.

20 Comprimés dosés à 500 mg de Metformine HCl.

TABLEAU 4

Composition du comprimé	Formule unitaire (mg)
Microcapsules LP de l'exemple 3	769,23
Mannitol (Pearlitol® 200SD)	492,31
Crospovidone (Kollidon® CL)	230,77
Aspartame®	19,23
Arôme	16,23
Stéarate de magnésium	7,69
masse totale	1538 mg
Dureté	30 N
Désagrégation	< 60 sec

Le profil de dissolution des comprimés ainsi obtenus, déterminé dans les mêmes conditions que pour les particules initiales est le suivant :

TABLEAU 5

temps (h)	dissolution (%)
0	0
3	72,8
9	95,5
15	98,1
22	99,8

5

La Figure 3 annexée montre le profil obtenu.

Le test de similitude des dissolutions comparant les microcapsules de l'exemple 3 et le comprimé de l'exemple 4 conduit à un coefficient f2 inférieur à 50. Le profil de dissolution est modifié.

10

Exemple 5 :

Exemple de surenrobage selon l'invention et compression des microcapsules LP surenrobées.

- 15 200 g des particules enrobés LP obtenues à l'exemple 3 sont surenrobées par malaxage à chaud (à environ 65-70°C) dans un réacteur de 1 litre équipé d'une agitation mécanique, par 50 g de polyéthylène glycol PEG 6000, introduit sous forme de poudre. Le mélange est chauffé afin d'obtenir la fusion du PEG, puis progressivement refroidit sous agitation continuellement adaptée, jusqu'à l'obtention d'une poudre fluide solide.

20

Après surenrobage, le profil de dissolution des microcapsules est le suivant :

TABLEAU 6

temps (h)	dissolution (%)
0	0
3	36,6
9	80,9
15	94,7
22	99,6

- 25 Ces particules surenrobées sont ensuite mises sous forme de comprimés orodispersibles avec une presse alternative Korsch équipée d'un poinçon plat de diamètre 18 mm, par mélange avec les excipients décrits ci-dessous, puis compression directe.

Comprimés dosés à 500 mg de Metformine HCl.

TABLEAU 7

Composition du comprimé	Formule unitaire (mg)
Microcapsules LP de l'exemple 3 surenrobées au PEG	961,54
Mannitol (Pearlitol® 200SD)	615,38
Crospovidone (Kollidon® CL)	288,46
Aspartame®	24,04
Arôme	24,04
Stéarate de magnésium	9,62
masse totale	1923 mg
Dureté	30 N
Désagrégation	< 60 sec

- 5 Le profil de dissolution des comprimés ainsi obtenus, déterminé dans les mêmes conditions que pour les particules initiales est le suivant :

TABLEAU 8

temps (h)	dissolution (%)
0	0
3	46,0
9	84,6
15	95,1
22	98,8

- 10 La Figure 3 annexée montre le profil de dissolution obtenu pour les comprimés de microcapsules surenrobées.

- Le test de similitude des dissolutions comparant les microcapsules de l'exemple 3 et le comprimé de l'exemple 5 conduit à un coefficient f_2 supérieur à 50. Le profil de dissolution n'est pas significativement modifié.
- 15

Exemple 6 :

- Fabrication de microcapsules LP ne présentant pas de façon intrinsèque une bonne résistance à la compression. Ces particules présentent un cœur sous la forme d'un monocristal dur et cassant.
- 20

4000 g de cristaux de chlorhydrate de metformine, d'une granulométrie comprise entre 200 et 500 microns, sont pelliculés par une composition selon le brevet FR-A-2 725 623, permettant la libération prolongée du principe actif, constituée d'un mélange de 1040,0 g d'éthylcellulose (Ethocel 7 premium), de 112,4 g de polyvinylpyrrolidone (Plasdone K29-32) de 112,4 g d'huile de ricin et de 140,6 g de stéarate de magnésium, mis en suspension dans un mélange de 9700 g d'acétone et de 6464 g d'alcool isopropylique.

L'enrobage est réalisé en lit d'air fluidisé dans les conditions suivantes :

10	appareil :	Aeromatic® MP2
	température de la solution de pelliculage :	température ambiante
	débit d'air de fluidisation :	250 m3/h
	température du produit :	40 °C
	pression de pulvérisation :	2,5 bars
15	température de l'air de pulvérisation :	température ambiante
	débit de solution pulvérisée :	150 g/min

Le profil de dissolution, déterminé par la méthode de la Pharmacopée Européenne, agitateur à palette, à 100 tours par minutes, dans 1000 ml d'un tampon pH 6,8 est le suivant :

20

TABLEAU 9

temps (h)	dissolution (%)
0	0
1	22,8
3	57,0
6	83,4
9	91,3
12	97,5

La Figure 4 annexée montre le profil de dissolution obtenu.

Exemple 7 :

25 Exemple négatif démontrant la modification du profil de dissolution par l'effet de la compression.

Les particules enrobées LP de l'exemple 6 sont mises sous forme de comprimés orodispersibles avec une presse alternative Korsch équipée d'un poinçon plat de diamètre 18 mm, par mélange avec les excipients décrits ci-dessous, puis compression directe.

Comprimés dosés à 500 mg de Metformine HCl.

TABLEAU 10

Composition du comprimé	Formule unitaire (mg)
Microcapsules LP de l'exemple 6	675,68
Mannitol (Pearlitol® 200SD)	432,43
Crospovidone (Kollidon® CL)	202,70
Aspartame®	16,89
Arôme	16,89
Stéarate de magnésium	6,76
masse totale	1351 mg
dureté	30 N
désagréation	< 60 sec

5

Le profil de dissolution des comprimés ainsi obtenus, déterminé dans les mêmes conditions que pour les particules initiales est le suivant :

TABLEAU 11

temps (h)	dissolution (%)
0	0
1	82,4
3	95,7
6	98,6
9	99,2
12	99,4

10

La Figure 4 annexée montre le profil de dissolution obtenu.

Le test de similitude des dissolutions comparant les microcapsules de l'exemple 6 et le comprimé de l'exemple 7 conduit à un coefficient f_2 inférieur à 50. Le profil de dissolution est modifié.

15

Exemple 8 :

Exemple de surenrobage selon l'invention et compression des microcapsules LP surenrobées.

20

200 g des particules enrobées LP décrites à l'exemple 6 sont surenrobées par pelliculage en lit d'air fluidisé par un mélange composé de 25 g d'huile de ricin

hydrogénée (Cutina® HR) et de 25 g de polyvinylpyrrolidone (Plasdone® K29-320), en solution dans 300 g d'alcool isopropylique. Les paramètres du pelliculage sont les suivants :

	appareil :	Niro Combi-Coata® CC1
5	température de la solution de pelliculage :	70°C
	débit d'air de fluidisation :	15 m3/h
	température du produit :	38 °C
	pression de pulvérisation :	0,7 bar
	température de l'air de pulvérisation :	70°C
10	débit de solution pulvérisée :	3 g/min

Le profil de dissolution des microcapsules surenrobées est le suivant :

TABLEAU 12

temps (h)	dissolution (%)
0	0
1	17,4
3	54,5
6	82,1
9	92,6
12	97,6

- 15 Ces particules surenrobées sont mises sous forme de comprimés orodispersibles avec une presse alternative Korsch équipée d'un poinçon plat de diamètre 18 mm, par mélange avec les excipients décrits ci-dessous, puis compression directe.

Comprimés dosés à 500 mg de Metformine HCl.

20

TABLEAU 13

Composition du comprimé	Formule unitaire (mg)
Microcapsules LP de l'exemple 6 surenrobées	844,59
Huile de ricin hydrogénée /PVP	
Mannitol (Pearlitol® 200SD)	540,54
Crospovidone (Kollidon®CL)	253,38
Aspartame®	21,11
Arôme	21,11
Stéarate de magnésium	8,45
masse totale	1689 mg
dureté	30 N
désagréation	< 60 sec

Le profil de dissolution des comprimés ainsi obtenus, déterminé dans les mêmes conditions que pour les particules initiales est le suivant :

TABLEAU 14

temps (h)	dissolution (%)
0	0
1	29,8
3	64,8
6	87,0
9	93,1
12	97,3

- 5 La Figure 4 annexée montre le profil de dissolution obtenu pour ces comprimés de microcapsules surenrobées.

Le test de similitude des dissolutions comparant les microcapsules de l'exemple 6 et le comprimé de l'exemple 8 conduit à un coefficient f_2 supérieur à 50. Le profil de dissolution n'est pas significativement modifié.

Exemple 9 :

Exemple de surenrobage selon l'invention et compression des microcapsules LP surenrobées.

15

200 g des particules enrobées LP décrites à l'exemple 6 sont surenrobées par pelliculage en lit d'air fluidisé par 25 g de tripalmitate de glycérol (Dynasan®116) et de 25 g de polyvinylpyrrolidone (Plasdone® K29-320), en solution dans 300 g d'alcool isopropylique Les paramètres du pelliculage sont identiques à ceux de l'exemple 8.

20

Le profil de dissolution des microcapsules surenrobées est le suivant :

TABLEAU 15

temps (h)	dissolution (%)
0	0
1	19,1
3	55,3
6	82,5
9	92,7
12	97,6

Ces particules surenrobées sont mises sous forme de comprimés orodispersibles, dosés à 500 mg de metformine HCl, selon la même méthode et avec la même composition que dans l'exemple 8.

- 5 Le profil de dissolution des comprimés ainsi obtenus, déterminé dans les mêmes conditions que pour les particules initiales est le suivant :

TABLEAU 16

temps (h)	dissolution (%)
0	0
1	31,1
3	65,2
6	87,6
9	93,6
12	99,6

La Figure 4 annexée montre le profil de dissolution obtenu pour ces comprimés de microcapsules surenrobées.

10

Le test de similitude des dissolutions comparant les microcapsules de l'exemple 6 et le comprimé de l'exemple 9 conduit à un coefficient f_2 supérieur à 50. Le profil de dissolution n'est pas significativement modifié.

15

Exemple 10 :

Exemple de surenrobage selon l'invention et compression des microcapsules LP surenrobées.

- 20 200g de particules enrobées LP de l'exemple 6 sont surenrobées en lit d'air fluidisé par une suspension de 15 g de stéarate de magnésium dans une solution de 35 g de PEG 6000 dans de l'alcool isopropylique à 88%.

Les conditions du pelliculage sont identiques à celles de l'exemple 8.

- 25 Le profil de dissolution des microcapsules surenrobées est le suivant :

TABLEAU 17

temps (h)	dissolution (%)
0	0
1	18,4
3	54,8
6	82,2
9	90,3
12	95,5

Ces particules surenrobées sont mises sous forme de comprimés orodispersibles, dosés à 500 mg de metformine HCl, selon la même méthode et avec la même composition que dans l'exemple 8.

- 5 Le profil de dissolution des comprimés ainsi obtenus, déterminé dans les mêmes conditions que pour les particules initiales est le suivant :

TABLEAU 18

temps (h)	dissolution (%)
0	0
1	29,5
3	62,8
6	88,9
9	95,0
12	97,6

La Figure 4 annexée montre le profil de dissolution obtenu pour ces comprimés de microcapsules surenrobées.

10

Le test de similitude des dissolutions comparant les microcapsules de l'exemple 6 et le comprimé de l'exemple 10 conduit à un coefficient f2 supérieur à 50. Le profil de dissolution n'est pas significativement modifié.

15 **Exemple 11 :**

Fabrication de microcapsules LP ne présentant pas de façon intrinsèque une bonne résistance à la compression. Ces particules présentent un cœur sous la forme d'un monocristal dur et cassant.

- 20 18000 g de cristaux d'acide acétylsalicylique (ASA), d'une granulométrie comprise entre 300 et 500 microns, sont pelliculés par une composition selon le brevet FR-A-2.704.146 (n°dépôt: 93 04560), permettant la libération prolongée du principe actif, constituée d'un mélange de 1365,1 g d'éthylcellulose (Ethocel® 7 premium), de 77 g de polyvinylpyrrolidone (Plasdone® K29-32) de 115,2 g d'huile de ricin de 187,9 g
- 25 d'acide tartrique et de 97,9 g de stéarate de magnésium, mis en suspension dans un mélange de 15746 g d'acétone et de 10519 g d'alcool isopropylique.

Les paramètres du pelliculage sont les suivants :

- | | |
|--|----------------------|
| appareil : | Aeromatic ®MP2 |
| 30 température de la solution de pelliculage : | température ambiante |
| débit d'air de fluidisation : | 350 m3/h |

température du produit : 40°C
pression de pulvérisation : 3,5 bars
température de l'air de pulvérisation : température ambiante
débit de solution pulvérisée : 250 g/min

5

Le profil de dissolution, déterminé par la méthode de la Pharmacopée Européenne, agitateur à palette, à 100 tours par minutes, dans 1000 ml d'un tampon pH 7,4 est le suivant :

TABLEAU 19

temps (h)	dissolution (%)
0	0
3	29,8
9	58,1
15	71,8
22	81,5

- 10 La Figure 5 annexée montre le profil de dissolution obtenu pour ces comprimés de microcapsules non surenrobées.

Exemple 12 :

- Exemple négatif démontrant la modification du profil de dissolution par l'effet de la
15 compression.

- Les particules enrobées LP de l'exemple 11 sont mises sous forme de comprimés orodispersibles avec une presse alternative Korsch équipée d'un poinçon plat de diamètre 18 mm, par mélange avec les excipients décrits ci-dessous, puis compression
20 directe.

Comprimés dosés à 500 mg d'ASA.

TABLEAU 20

Composition du comprimé	Formule unitaire (mg)
Microcapsules LP de l'exemple 11	551,27
Mannitol (Pearlitol® 200SD)	352,81
Crospovidone (Kollidon®CL)	165,38
Aspartame®	13,78
Arôme	13,78
Stéarate de magnésium	5,51
masse totale	1102 mg
dureté	30 N
désagréation	< 60 sec

Le profil de dissolution des comprimés ainsi obtenus, déterminé dans les mêmes conditions que pour les particules initiales est le suivant :

TABLEAU 21

temps (h)	dissolution (%)
0	0
3	64,0
9	91,8
15	96,5
22	97,5

La Figure 5 annexée montre le profil de dissolution obtenu pour ce comprimé de microcapsules non surenrobées.

Le test de similitude des dissolutions comparant les microcapsules de l'exemple 11 et le comprimé de l'exemple 12 conduit à un coefficient f_2 inférieur à 50. Le profil de dissolution est modifié.

10

Exemple 13 :

Exemple de surenrobage selon l'invention et compression des microcapsules LP surenrobées.

15 200 g des particules enrobées LP décrites à l'exemple 11 sont surenrobées par pelliculage en lit d'air fluidisé par un mélange composé de 30 g d'huile de ricin hydrogénée (Cutina HR) et de 20 g de polyvinylpyrrolidone (Plasdone K29-320), en solution dans 300 g d'alcool isopropylique.

Les paramètres du pelliculage sont identiques à ceux de l'exemple 8.

20

Le profil de dissolution des microcapsules surenrobées est le suivant :

TABLEAU 22

temps (h)	dissolution (%)
0	0
3	23,5
9	59,2
15	75,3
22	85,5

Ces particules surenrobées sont mises sous forme de comprimés orodispersibles avec une presse alternative Korsch équipée d'un poinçon plat de diamètre 18 mm, par mélange avec les excipients décrits ci-dessous, puis compression directe. Comprimés dosés à 500 mg d'ASA.

25

TABLEAU 23

Composition du comprimé	Formule unitaire (mg)
Microcapsules LP de l'exemple 11 surenrobées	689,08
Huile de ricin hydrogénée /PVP	
Mannitol (Pearlitol® 200SD)	441,01
Crospovidone (Kollidon®CL)	206,73
Aspartame®	17,23
Arôme	17,23
Stéarate de magnésium	6,89
masse totale	1378 mg
Dureté	30 N
Désagrégation	< 60 sec

Le profil de dissolution des comprimés ainsi obtenus, déterminé dans les mêmes conditions que pour les particules initiales est le suivant :

5

TABLEAU 24

temps (h)	dissolution (%)
0	0
3	30,6
9	61,2
15	78,4
22	89,5

La Figure 5 annexée montre le profil de dissolution obtenu pour ce comprimé de microcapsules surenrobées.

10 Le test de similitude des dissolutions comparant les microcapsules de l'exemple 11 et le comprimé de l'exemple 13 conduit à un coefficient f2 supérieur à 50. Le profil de dissolution n'est pas significativement modifié.

Exemple 14 :

15 Exemple négatif démontrant la modification du profil de dissolution par l'effet de la compression, pour des comprimés à avaler.

Les particules enrobées LP de l'exemple 6 sont mises sous forme de comprimés à avaler avec une presse alternative Korsch équipée d'un poinçon oblong de 19 x 9,5 mm, par mélange avec les excipients décrits ci-dessous, puis compression directe.

20

Comprimés dosés à 500 mg de metformine HCl.

TABLEAU 25

Composition du comprimé	Formule unitaire (mg)
Microcapsules de l'exemple 6	675,68
Cellulose microcristalline PH102	165,73
Béhenate de glycerol	8,50
masse totale	850 mg
Dureté	60 N
Désagrégation	environ 5 min

Le profil de dissolution des comprimés ainsi obtenus, déterminé dans les mêmes conditions que pour les particules initiales est le suivant :

5

TABLEAU 26

temps (h)	dissolution (%)
0	0
1	98,5
3	102,3
6	102,6
9	102,5
12	102,7

La Figure 6 annexée montre le profil de dissolution obtenu pour ces comprimés de microcapsules non surenrobées.

Le test de similitude des dissolutions comparant les microcapsules de l'exemple 6 et le comprimé de l'exemple 14 conduit à un coefficient f_2 inférieur à 50. Le profil de dissolution est modifié.

Exemple 15 :

Exemple de compression de microcapsules LP surenrobées selon l'invention.

Des particules surenrobées décrites à l'exemple 9 sont mises sous forme de comprimés à avaler avec une presse alternative Korsch équipée d'un poinçon oblong de 19 x 9,5 mm, par mélange avec les excipients décrits ci-dessous, puis compression directe

Comprimés dosés à 500 mg de Metformine HCl.

TABLEAU 27

Composition du comprimé	Formule unitaire (mg)
Microcapsules surenrobées	844,59
Dynasan®/PVP exemple 9	207,16
Cellulose microcristalline PH102	10,62
Béhenate de glycerol	10,62
masse totale	1062 mg
dureté	60 N
désagréation	environ 5 min

- Le profil de dissolution des comprimés ainsi obtenus, déterminé dans les mêmes conditions que pour les particules initiales est le suivant :

TABLEAU 28

temps (h)	dissolution (%)
0	0
1	18,0
3	53,3
6	84,7
9	92,7
12	96,0

La Figure 6 annexée montre le profil de dissolution obtenu pour ces comprimés de microcapsules surenrobées.

- 10 Le test de similitude des dissolutions comparant les microcapsules de l'exemple 6 et le comprimé de l'exemple 15 conduit à un coefficient f_2 supérieur à 50. Le profil de dissolution n'est pas significativement modifié.
- 15 **Exemple 16 :**
Fabrication de microcapsules LP ne présentant pas de façon intrinsèque une bonne résistance à la compression. Ces particules présentent un cœur sous la forme d'un granulé de PA, dur et cassant.
- 20 Des granulés d'aciclovir sont préparés par granulation humide dans un granulateur Fielder®PMA 65. A cette fin, 11 640 g d'aciclovir en poudre fine sont mélangés avec 360 g de polyvinylpyrrolidone K30, puis granulés à l'eau purifiée jusqu'à obtention de grains. Les granulés humides sont séchés en lit d'air fluidisé et tamisés.

4 500 g de ces granulés d'aciclovir tamisés, de granulométrie comprise entre 200 et 500 microns, sont pelliculés en lit d'air fluidisé par un mélange éthylcellulose/ stéarate de magnésium/ huile de ricin/ PVP : 73,1/9,86/7,90/7,90, en solution dans un mélange acétone/alcool isopropylique : 60/40.

5

Les paramètres du pelliculage sont les suivants :

	appareil :	Aeromatic® MP2
	température de la solution de pelliculage :	température ambiante
	débit d'air de fluidisation :	200 m ³ /h
10	température du produit :	40°C
	pression de pulvérisation :	2 bars
	température de l'air de pulvérisation :	température ambiante
	débit de solution pulvérisée :	100 g/min

15 Le profil de dissolution est le suivant :

TABLEAU 29

temps (h)	dissolution (%)
0	0
1	14,7
3	33,7
9	61,2
15	73,4
22	80,7

La Figure 7 annexée montre le profil de dissolution obtenu pour les microcapsules non surenrobées.

20

Exemple 17 :

Exemple négatif démontrant la modification du profil de dissolution par l'effet de la compression, en l'absence du surenrobage selon l'invention.

25 Les particules enrobées LP de l'exemple 16 sont mises sous forme de comprimés orodispersibles avec une presse alternative Korsch équipée d'un poinçon plat de diamètre 18 mm, par mélange avec les excipients décrits ci-dessous, puis compression directe.

30 Comprimés dosés à 500 mg d'aciclovir

TABLEAU 30

Composition du comprimé	Formule unitaire (mg)
Microcapsules LP de l'exemple 16	571,43
Mannitol (Pearlitol® 200SD)	367,71
Crospovidone (Kollidon®CL)	171,43
Aspartame®	14,29
Arôme	14,29
Stéarate de magnésium	5,71
masse totale	1142,86 mg
Dureté	30 N
Désagrégation	< 60 sec

Le profil de dissolution des comprimés ainsi obtenus, déterminé dans les mêmes conditions que pour les particules initiales est le suivant :

5

TABLEAU 31

temps (h)	dissolution (%)
0	0
1	57,0
3	87,5
9	100,0
15	101,0
22	100,5

La Figure 7 annexée montre le profil de dissolution obtenu pour ces comprimés de microcapsules non surenrobées.

Le test de similitude des dissolutions comparant les microcapsules de l'exemple 16 et le comprimé de l'exemple 17 conduit à un coefficient f2 inférieur à 50. Le profil de dissolution est modifié.

Exemple 18 :
Exemple de surenrobage selon l'invention et compression des microcapsules LP surenrobées.

200 g des particules enrobées LP décrites à l'exemple 16 sont surenrobées par pelliculage en lit d'air fluidisé par un mélange composé de 25 g d'huile de ricin hydrogénée (Cutina® HR) et de 25 g de polyvinylpyrrolidone (Plasdone® K29-320), en solution dans 300 g d'alcool isopropylique.

Les paramètres du pelliculage sont identiques à ceux de l'exemple 8.

Le profil de dissolution des microcapsules surenrobées est le suivant :

TABLEAU 32

temps (h)	dissolution (%)
0	0
1	9,3
3	26,2
9	55,0
15	68,6
22	76,0

5. Ces particules surenrobées sont mises sous forme de comprimés orodispersibles avec une presse alternative Korsch équipée d'un poinçon plat de diamètre 18 mm, par mélange avec les excipients décrits ci-dessous, puis compression directe.

Comprimés dosés à 500 mg d'aciclovir.

10

TABLEAU 33

Composition du comprimé	Formule unitaire (mg)
Microcapsules LP de l'exemple 16 surenrobées	714,29
Huile de ricin hydrogénée /PVP	
Mannitol (Pearlitol® 200SD)	457,14
Crospovidone (Kollidon®CL)	214,29
Aspartame®	17,86
Arôme	17,86
Stéarate de magnésium	7,14
masse totale	1428,57 mg
dureté	30 N
désagréation	< 60 sec

Le profil de dissolution des comprimés ainsi obtenus, déterminé dans les mêmes conditions que pour les particules initiales est le suivant :

15

TABLEAU 34

temps (h)	dissolution (%)
0	0
1	11,4
3	28,4
9	60,2
15	75,0
22	82,0

La Figure 7 annexée montre le profil de dissolution obtenu pour les microcapsules surenrobées.

- 5 Le test de similitude des dissolutions comparant les microcapsules de l'exemple 16 et le comprimé de l'exemple 18 conduit à un coefficient f_2 supérieur à 50. Le profil de dissolution n'est pas significativement modifié.

REVENDICATIONS

1 - Comprimé, de préférence orodispersible, à base de microcapsules de type réservoir, permettant la libération prolongée in vivo d'au moins un principe actif
5 médicamenteux et/ou nutritionnel (PA), ces microcapsules constitutives du comprimé étant du type de celles :

- formées chacune par un cœur non déformable comprenant du PA et recouverts par au moins une pellicule d'enrobage contrôlant la libération prolongée in vivo du PA,
- et possédant une granulométrie comprise entre 50 et 1 000 microns, de préférence
10 entre 100 et 750 microns, et, plus préférentiellement encore, entre 200 et 500 microns,

caractérisé en ce que ces microcapsules comprennent au moins une enveloppe externe de surenrobage à base d'au moins un constituant organique déformable présentant une température de fusion comprise entre 40°C et 120°C, de préférence entre 45°C et
15 100°C.

2 - Comprimé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'enveloppe externe de surenrobage des microcapsules comprend au moins 10 % en poids de constituant organique déformable.

20

3 - Comprimé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le constituant organique déformable de surenrobage des microcapsules est sélectionné parmi les polyalkylèneglycols, les polyéthylèneglycols présentant en poids moléculaire de 6000 à 20000 D, étant particulièrement préférés.

25

4 - Comprimé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le constituant organique déformable de surenrobage des microcapsules est un corps gras ou mélange de corps gras.

30 5 - Comprimé selon la revendication 4, caractérisé en ce que le constituant organique déformable de surenrobage des microcapsules est sélectionné parmi dans le groupe de corps gras comprenant :

les huiles végétales hydrogénées, les acides gras, les alcools gras, les esters d'acides gras et/ou d'alcool gras, les polyoléfines et les cires minérales, végétales, animales ou
35 synthétiques, les esters d'acides gras comme les di et triglycérides et leurs mélanges, le béhénate de glycérol ainsi que les huiles hydrogénées de ricin, de soja, de coton et de palme étant particulièrement préférés.

6 - Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que le surenrobage comprend :

- ♦ une charge minérale telle que de la silice ou du dioxyde de titane par exemple ou organique comme la cellulose microcristalline par exemple,
- 5 ♦ et/ou au moins un lubrifiant tel que le stéarate de magnésium ou le benzoate de sodium par exemple,
- ♦ et/ou au moins un polymère hydrophile tel que les dérivés hydrosolubles de la cellulose, les polymères synthétiques de préférence la polyvinylpyrrolidone, les dérivés acryliques et méthacryliques, ou les alcools polyvinyliques (APV),
- 10 ♦ et/ou au moins un tensioactif.

7 - Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'enveloppe externe de surenrobage représente de 5 à 50 %, de préférence de 10 à 30 %, et plus préférentiellement encore de l'ordre de 20 % en poids sur sec de la masse
15 totale des microcapsules.

8 - Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que la pellicule d'enrobage des microcapsules a la composition suivante :

- 20 1 - au moins un polymère filmogène (P1) insoluble dans les liquides du tractus, présent à raison de 50 à 90, de préférence 50 à 80 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et constitué par au moins un dérivé non hydrosoluble de la cellulose, l'éthylcellulose et/ou l'acétate de cellulose étant particulièrement préférés ;
- 25 2 - au moins un polymère azoté (P2) présent à raison de 2 à 25, de préférence 5 à 15 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et constitué par au moins un polyacrylamide et/ou un poly-N-vinylamide et/ou un poly-Nvinyl-lactame, le polyacrylamide et/ou la polyvinylpyrrolidone étant particulièrement préférés ;
- 30 3 - au moins un plastifiant présent à raison de 2 à 20, de préférence de 4 à 15 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et constitué par au moins l'un des composés suivants : les esters du glycérol, les phtalates, les citrates, les sébaçates, les esters de l'alcool cétylique, l'huile de ricin, l'acide salicylique et la cutine, l'huile de ricin étant particulièrement préférée ;
- 35 4 - au moins un agent tensio-actif et/ou lubrifiant, présent à raison de 2 à 20, de préférence de 4 à 15 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et choisi parmi les tensio-actifs anioniques, de

- 5 préférence les sels alcalins ou alcalinoterreux des acides gras, l'acide stéarique et/ou oléique étant préférés, et/ou parmi les tensio-actifs non ioniques, de préférence les esters de sorbitan polyoxyéthylénés et/ou les dérivés de l'huile de ricin polyoxyéthylénés, et/ou parmi les agents lubrifiants comme les stéarates, de préférence de calcium, de magnésium, d'aluminium ou de zinc, ou comme le stéaryl fumarate, de préférence de sodium, et/ou le béhénate de glycérol ; ledit agent pouvant comprendre un seul ou un mélange des susdits produits .
- 10 9 - Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que la composition de la pellicule d'enrobage des microcapsules comprend de 60 à 80 % d'éthylcellulose, de 5 à 10 % de polyvinylpyrrolidone, de 5 à 10 % d'huile de ricin et 2 à 8 % de stéarate de magnésium.
- 15 10 - Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que les microcapsules ont la composition pondérale suivante (% en poids sur sec):
- particules à base de PA : de 50 à 80 ; de préférence de 55 à 65,
 - pellicule d'enrobage : de 10 à 30 ; de préférence de 15 à 25,
 - enveloppe de surenrobage : de 10 à 30 ; de préférence de 15 à 25.
- 20 11 - Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que les microcapsules surenrobées comprennent une quantité de PA ≥ 50 % en poids sur sec par rapport à leur masse totale.
- 25 12 - Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisé en ce qu'il a une dureté $D \geq 20$ N.
- 30 13 - Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisé en ce que le PA mis en oeuvre appartient à au moins l'une des familles de substances actives suivantes : antiulcéreux, antidiabétiques, anticoagulants, antithrombiques, hypolipémiants, antiarythmiques, vasodilatateurs, antiangineux, antihypertenseurs, vasoprotecteurs, promoteurs de fécondité, inducteurs et inhibiteurs du travail utérin, contraceptifs, antibiotiques, antifongiques, antiviraux, anticancéreux, antiinflammatoires, analgésiques, antiépileptiques, antiparkinsoniens, neuroleptiques,
- 35 hypnotiques, anxiolytiques, psychostimulants, antimigraigneux, antidépresseurs, antitussifs, antihistaminiques ou antiallergiques.

- 14 - Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que le PA est choisi parmi les composés suivants : pentoxifylline, prazosine, aciclovir, nifedipine, diltiazem, naproxen, ibuprofen, flurbiprofen, ketoprofen, fenoprofen, indométhacine, diclofenac, fentiazac, oestradiol valérate, métoprolol, sulpiride, captopril, cimetidine, zidovudine, nicardipine, terfenadine, atenolol, salbutamol, carbamazepine, ranitidine, énalapril, simvastatine, fluoxétine, alprazolam, famotidine, ganciclovir, famciclovir, spironolactone, 5-asa, quinidine, périndopril, morphine, pentazocine, paracétamol, aspirine, metformine, oméprazole, métoclopramide et leurs mélanges.
- 15 - Comprimé selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, caractérisé en ce que le PA est constitué par au moins un supplément nutritionnel et/ou diététique, de préférence choisi parmi les vitamines, les acides aminés, les oligoéléments, les antioxydants et leurs mélanges.
- 16 – Microcapsules telles que définies dans l'une quelconque des revendications 1 à 11, 13 à 15.
- 17 - Utilisation des microcapsules selon la revendication 16 pour la préparation de formes pharmaceutiques ou diététiques, de préférence sous forme de comprimés avantageusement orodispersibles.

1/4

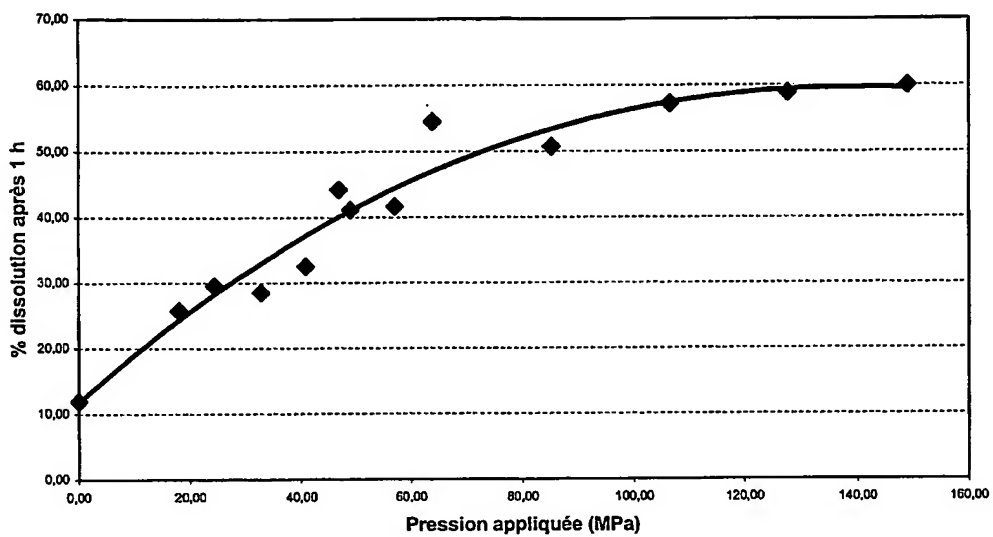


FIG. 1

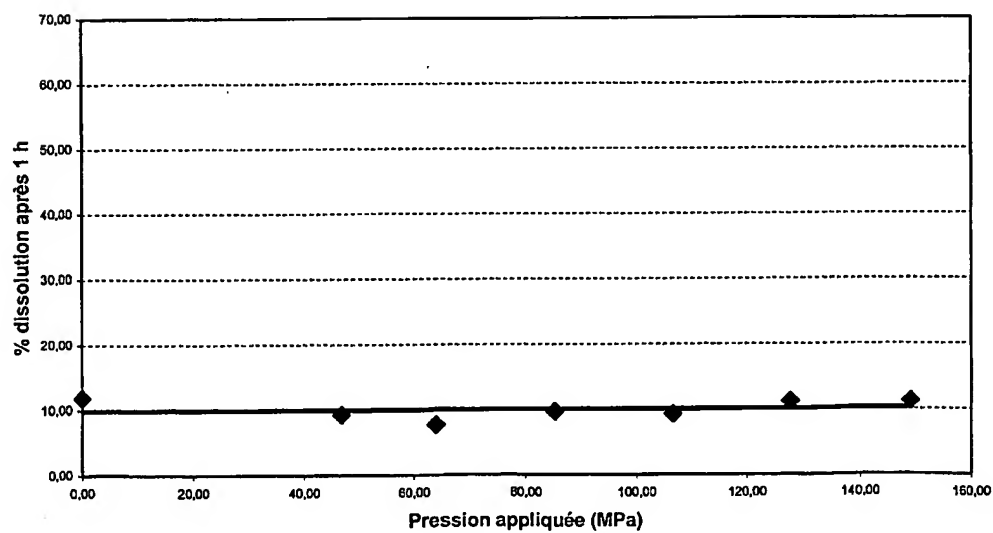


FIG. 2

2/4

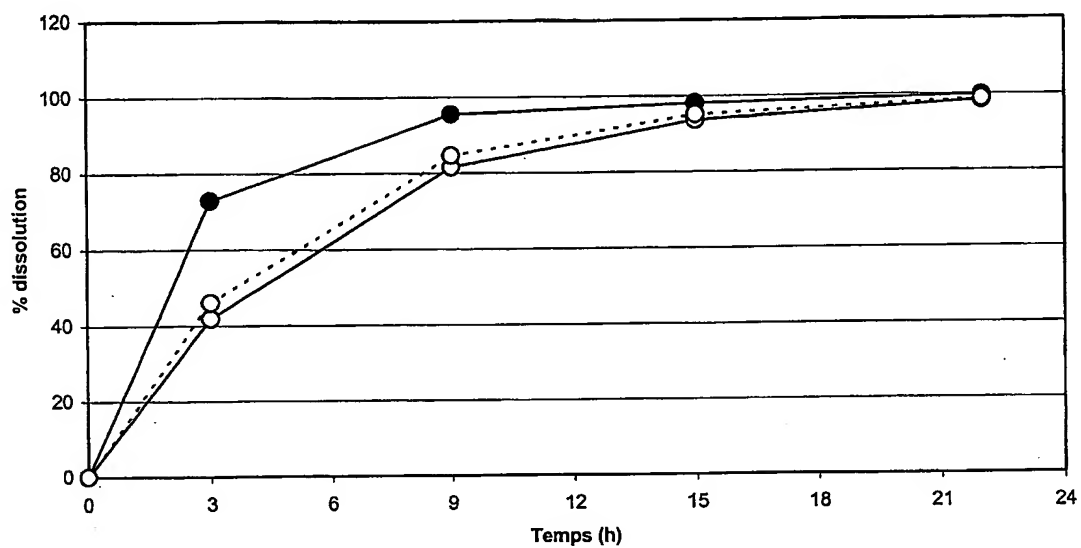


FIG. 3

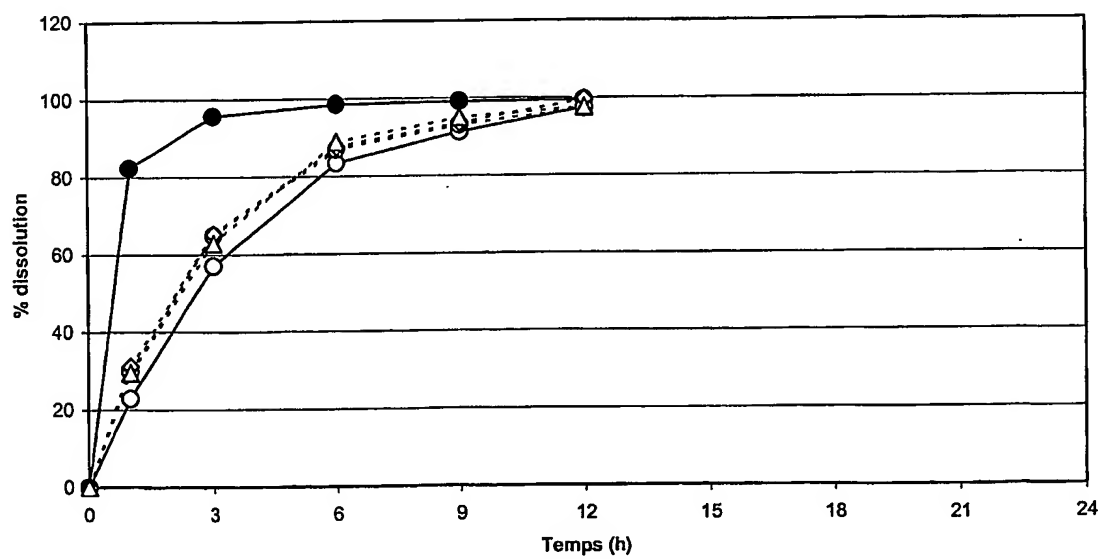


FIG. 4

3/4

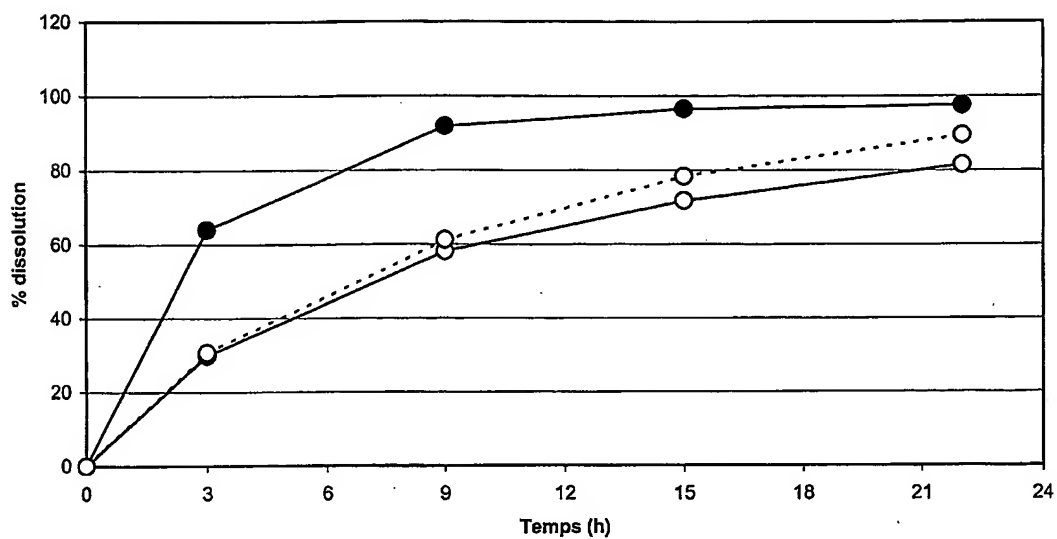


FIG. 5

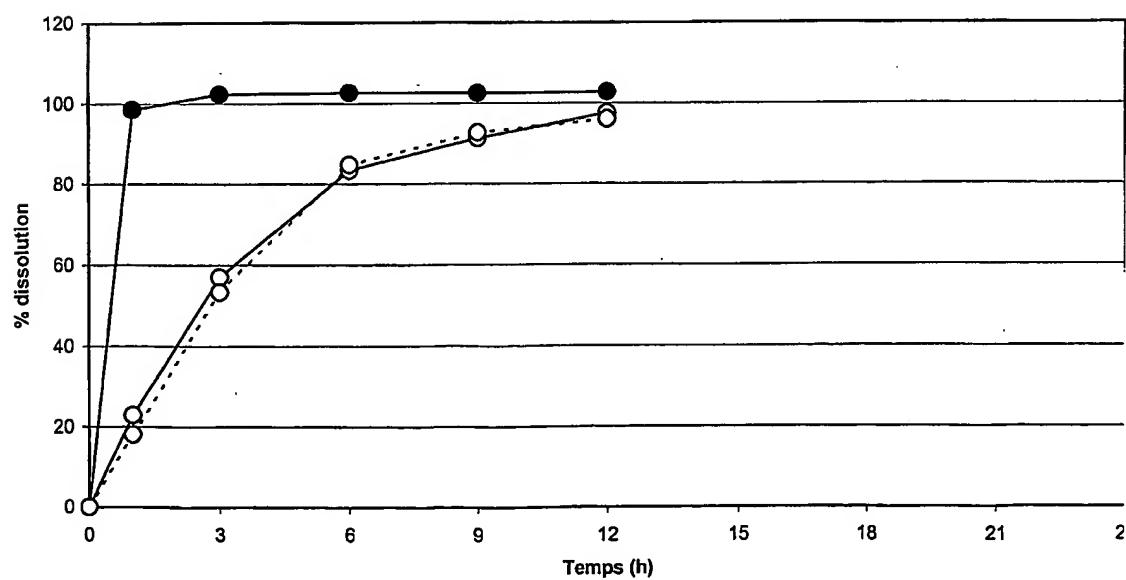


FIG. 6

4/4

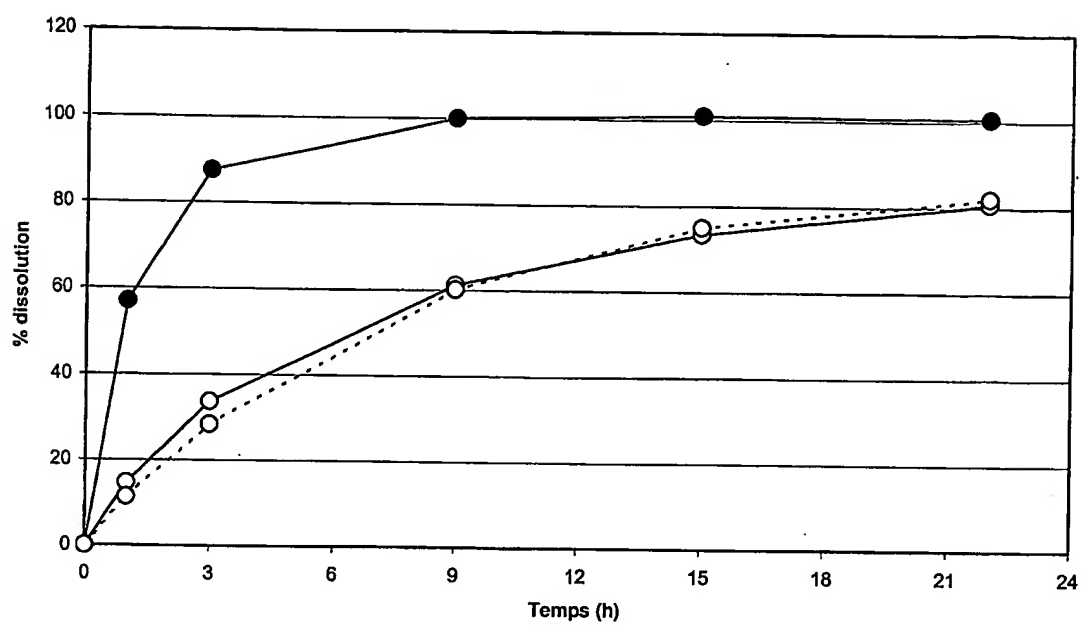


FIG. 7